

Intracrinology in the Lower Genital Tract and Beyond

Citation for published version (APA):

Konings, G. F. J. (2019). *Intracrinology in the Lower Genital Tract and Beyond: Estrogen Metabolism in Endometrial Cancer and COPD*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20190529gk>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190529gk](https://doi.org/10.26481/dis.20190529gk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting - Dutch summary

Samenvatting

Estrogenen zijn de belangrijkste vrouwelijke geslachtshormonen en zijn verantwoordelijk voor de ontwikkeling van de vrouwelijke voortplantingsorganen, de regulatie van de voortplantingsfuncties, de menstruatiecyclus, de ontvankelijkheid van het endometrium (baarmoederslijmvlies), de totstandkoming en handhaving van de zwangerschap. Naast hun rol in de vrouwelijke voortplantingsfuncties spelen ze ook een regulerende rol in uiteenlopende fysiologische processen van verschillende organen en weefsels in gezondheid en ziekte bij zowel man als vrouw.

In het begin van dit proefschrift hebben wij een grondige verkenning uitgevoerd om de relevantie van estrogeen-signalering en de bijdrage van intracrinologie in verschillende humane weefsels te bepalen. Intracrinologie is de lokale intracellulaire generatie van hormonen uit precursors. Hiertoe werd in hoofdstuk 2 een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd naar de expressie van de verschillende enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van estrogenen en in beperkte mate van de geslachtshormonen progestagenen en androgenen, in humane weefsels. Beter inzicht in de moleculaire controle van intracrinologie is een noodzaak, evenals de manier waarop regulatie naast endocriene behandeling uiteindelijk kan resulteren in verbeterde uitkomsten voor patiënten van een groot aantal klinische aandoeningen. Daarom is tevens een overzicht weergegeven van de intracrine vorming en inactivatie van intracrine enzymen in perifere weefsels en in pathologische aandoeningen.

Dit proefschrift gaat verder met de experimentele exploratie van de estrogeen-signalering en intracrinologie in twee humane weefsels: het klassieke en estrogeen-afhankelijke endometrium met de aandoening endometriumkanker (hoofdstuk 3 en 4) en het, niet-klassiek estrogeen-afhankelijke longweefsel, met de aandoening COPD (chronische obstructieve longziekte; hoofdstuk 5 en 6).

De estrogeen-afhankelijke groei van endometriumkanker is goed erkend en eerdere studies van onze onderzoeksgroep hebben aangetoond dat het enzym 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 (17 β -HSD 1) in hoge mate tot expressie komt in endometriumkanker cellen. Dit enzym zorgt ervoor dat lokaal in de cel, de in het bloed circulerende laag-actieve precursor estrone wordt omgezet naar het actieve estradiol, die als gevolg de tumorgroei stimuleert. In hoofdstuk 3 hebben we de klinische relevantie aangetoond van 17 β -HSD 1 *in vitro* (endometrium adenocarcinoom "Ishikawa" cellijn) en *in ovo* (tumor grafts van Ishikawa cellen gegroeid op het chorioallantoic membraan van bevruchte kippeneieren). Met dit onderzoek werd bevestigd dat zowel *in vitro* als *in ovo* de precursor estrone wordt omgezet naar het actieve estradiol. Dit proces kan worden geremd door een 17 β -HSD 1-remmer. Ook hebben we gebruik gemaakt van een endometriumkanker patiëntencohort. We hebben de aanwezigheid van 17 β -HSD 1 enzymactiviteit aangetoond in primair tumorweefsel van deze endometriumkanker patiënten, en in 45% van de tumorweefsels kon de enzymactiviteit met

meer dan 90% geremd worden met behulp van de 17 β -HSD 1-remmer. Medicamenteuze behandeling wordt over het algemeen alleen voorgeschreven bij patiënten met metastasen (uitzaaiingen) en recidiverende tumoren, en niet als primaire behandeling. Daarom hebben we tevens de mRNA-expressie van het potentiële therapeutische doelwit, 17 β -HSD 1, in metastatische laesies aangetoond in een tweede cohort van endometriumkanker patiënten. Concluderend, de 17 β -HSD 1-remmer remt de generatie van het actieve estradiol uit het laag actieve estrone in meerdere endometriumkanker modellen.

Om de klinische validiteit van dit 'proof-of-concept' verder te verifiëren, is in hoofdstuk 4 de ontwikkeling van een orthotoop xenograft muismodel beschreven (humane endometriumkanker cellen die getransplanteerd worden in de baarmoeder van de muis). Dit model weerspiegelt de meest relevante kenmerken van de menselijke ziekte, met betrekking tot metastasen en estrogeen-afhankelijkheid. De voordelen van dit model zijn de estrogeen-afhankelijke kankergroei, die gemakkelijk te regelen is met behulp van een estrogeen-afgiftesysteem, monitoren van tumorgroei met behulp van bioluminescente beeldvormingstechnieken, computertomografie (CT-scan) en objectief meetbare eindpunten (zoals tumor gewicht). Dit is een uitstekende *in vivo* methode om endocriene medicijnen en nieuwe endocriene doelwitten voor endometrium kanker verder te onderzoeken. Tevens kan dit model gebruikt worden voor onderzoek naar andere estrogeen-afhankelijke ziekten.

De longen worden niet beschouwd als klassiek estrogeen-afhankelijke weefsels, maar zowel estrogenen als intracrinologie lijken ook een cruciale rol te spelen in dit orgaan. We gebruikten COPD als een model om estrogeen-signalering en intracrinologie in de longen te bestuderen. Vrouwen zijn biologisch meer vatbaar voor door sigarettenrook (CS) geïnduceerde longaandoeningen in vergelijking met mannen. Aangezien endogene circulerende niveaus van het vrouwelijke geslachtshormoon estradiol bij vrouwen hoger zijn dan bij mannen, kan estradiol worden gekoppeld aan geslachtsverschillen in CS-geïnduceerde pulmonaire ontstekingsreacties. We veronderstelden dat Estrogeen Receptor- α (ER α) door CS geïnduceerde pulmonaire ontstekingsreacties in vrouwelijke muizen moduleert.

Hiertoe onderzochten we in hoofdstuk 5 muizen met intacte ER α (WT muizen) en muizen zonder intacte ER α (ER α KO muizen) in het "rokende muis-model". Het totale aantal ontstekingscellen in de broncho-alveolaire vloeistof in WT en ER α KO muizen was verhoogd na CS-blootstelling. In WT muizen was deze toename het gevolg van de opeenhoping van alveolaire macrofagen, terwijl ER α deficiënte-muizen een veranderd ontstekingsprofiel vertoonden met een toename van neutrofielen, dendritische cellen en geactiveerde T-lymfocyten. Verder hebben we aangetoond dat ER α -deficiëntie kan zorgen voor herprogrammering van de interstitiële macrofagen naar een ontstekingsremmend M2-fenotype. De expressie van meerdere varianten van estrogeen receptoren (ER) werden aangetoond (ER β en GPER) in het longweefsel; daarom kunnen deze ER's een aanvullende rol spelen bij de activering van estrogeen-signalering door de blootstelling aan sigarettenrook in de longen van muizen. Toekomstige studies zijn nodig om een beter inzicht te krijgen in de

onderliggende mechanismen en de effecten van CS-blootstelling op ER's binnen de ontstekingsreactie van de longen. In hoofdstuk 6 hebben we het intracriene netwerk in de longen en in de aandoening COPD verder in kaart gebracht. Op het moment dat we aan deze studie begonnen, was er weinig bekend over het estrogeen-metabolisme in de longen van COPD-patiënten. Daarom is er zowel de estrogeen-signalering alsook de intracriene mechanismen in longweefsel onderzocht. Hierbij werd aangetoond dat alle enzymen die nodig zijn voor het intracriene estrogeen-metabolisme aanwezig zijn in de humane longen van zowel controle personen als COPD-patiënten. De expressie van 17β -HSD 1 en aromatase werden bij COPD-patiënten in verhoogde mate teruggevonden. Dit geeft aan dat er mogelijk in de longen van COPD-patiënten meer estrogenen gevormd worden dan in controle personen. Deze resultaten suggereren dat estrogenen betrokken zijn bij de ontwikkeling van de aandoening COPD.

In hoofdstuk 7 werden de implicaties van het onderzoek in dit proefschrift besproken en aanbevelingen voor toekomstig onderzoek benadrukt.

Aan de hand van dit proefschrift kunnen de volgende conclusies getrokken worden:

- Het remmen van het enzym 17β -HSD 1 in preklinische endometriumkanker experimenten lijkt effectief om de lokale omzetting van estrogeen naar het actieve estradiol tegen te gaan. Daarom is 17β -HSD 1 een belangrijk therapeutisch doelwit bij de mogelijke behandeling van vooraf geselecteerde endometriumkanker patiënten.
- Een verhoogde generatie van estradiol werd aangetoond bij COPD-patiënten, daarom wordt verder onderzoek naar de mogelijkheid om anti-estrogeen behandeling te gebruiken aanbevolen.

